

## SUSTAINED RELEASE PREPARATION FOR ORAL CAVITY

**Patent number:** JP63060924  
**Publication date:** 1988-03-17  
**Inventor:** KONISHI RYOSHI  
**Applicant:** TEIKOKU SEIYAKU KK  
**Classification:**  
- international: A61K9/70  
- european: A61K9/00M18D; A61K9/70E  
**Application number:** JP19860206590 19860901  
**Priority number(s):** JP19860206590 19860901

### Also published as:



EP0262422 (A1)  
US4889720 (A1)  
EP0262422 (B1)

### Abstract of JP63060924

**PURPOSE:** To obtain the titled preparation capable of exhibiting medicinal effects for a long time, by setting a drug preserving layer on a tacky adhesive layer to be bonded to mucosa in oral cavity and further coating the drug preserving layer with a high polymer insoluble in the saliva as a drug release controlling layer. **CONSTITUTION:** A drug preserving layer is set on a tacky adhesive layer to be bonded to mucosa in oral cavity and further coated with a high polymer insoluble in the saliva as a drug release controlling layer to give a sustained release preparation for oral cavity. A copolymer of ethyl methacrylate and methacryloxyethyltrimethylammonium chloride (Eudragit RS), etc., are used as the high polymer. The preparation has the following various merits. Since the preparation releases a drug at a constant rate for a long time, complicated administration is not required. Since a constant drug concentration can be maintained for a long time, a dose can be reduced. A drug having short half-life and a drug to be readily metabolized in the liver can be applied. The preparation has high bioavailability, etc.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑫ Int. Cl.<sup>1</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)3月17日

A 61 K 9/70

V-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 徐放性口腔内用製剤

⑮ 特 願 昭61-206590

⑯ 出 願 昭61(1986)9月1日

⑰ 発 明 者 小 西 良 士 香川県大川郡大内町三本松1989-86

⑱ 出 願 人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地

⑲ 代 理 人 弁理士 青 山 篠 外1名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

徐放性口腔内用製剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 口腔粘膜に接する粘着剤上に薬物貯蔵層を設け、さらに薬物放出制御層として、唾液で溶解しない高分子をコーティングした徐放性口腔内用製剤。

(2) 粘着剤と薬物貯蔵層の間に、薬物移行防止層をさらに設けた第(1)項記載の製剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、多剤状の徐放性口腔内用製剤、さらに詳しくは、口腔粘膜に接する粘着剤上に薬物貯蔵層および唾液で溶解しない高分子からなる薬物放出制御層を設け、所望により粘着剤と薬物貯蔵層の間に薬物移行防止層をさらに設けてなる徐放性口腔内用製剤に関する。本発明の製剤は口腔粘膜に付着させ、口中に分泌される唾液の薬物放出制御層の通過を利用して、薬物貯蔵層の薬物を

長時間にわたって均一かつ連続的に放出させ、口腔粘膜または消化管から吸収させて薬物の効果を持続的に発現させることができる。

## 従来の技術

現在の薬物療法は経口、注射等の投与経路が主流を占めているが、さまざまな理由から、より有効で安全な投与経路およびシステムが望まれている。口腔粘膜はこのような投与経路としての可能性を有する数少ない部位のひとつであり、従来から多数の報告がなされている。その一つとして舌下錠が挙げられる。これは、ニトログリセリンのように脂溶性を期待するような薬物に用いられるが、長時間錠剤を舌下に保持することができない。

また、口腔内に比較的長時間薬物を作用させるものとしてバッカル剤があり、錠剤の崩壊時間を調節することによって舌下錠で得られない持続性効果が期待できる。しかし、錠剤の崩壊時間が投与方法や崩壊時間体によって一定しない等の問題点を有している。また、歯茎への付着性粘着剤として用いられるバッカル剤も報告されているが

(特開昭58-213709号公報)、この製剤も、薬物を特に長時間にわたって定量的に口腔内に放出し、薬物吸収を長時間にわたって一定に維持することはできない。

#### 発明の目的

本発明者等は、これらの除毒性口腔内用製剤等が有する欠点を改良するために鋭意研究の結果、口腔粘膜に接する粘着剤上に薬物貯蔵層および唾液で溶解しない高分子からなる薬物放出制御層を設け、所望により粘着剤と薬物貯蔵層の間に薬物移行防止層をさらに設けることにより(第1図参照)、従来の口腔内用製剤におけるような欠点のない優れた製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、口腔粘膜に接する粘着剤上に薬物貯蔵層および唾液で溶解しない高分子からなる薬物放出制御層を設け、所望により粘着剤と薬物貯蔵層の間に薬物移行防止層をさらに設けた除毒性口腔内用製剤を提供するものである。

#### 発明の構成および効果

尚、この薬物放出制御層は、多くの場合、薬剤を含むしなが、投与後、早期に薬物を放出する必要のある場合には、少量の薬物を含ませることができろ。

本発明製剤の薬物貯蔵層には、賦形剤と薬物から適宜の方法で製造した錠剤、あるいは薬物を吸着せしめた薬物支持体を用いられる。賦形剤としては、たとえば乳糖、果糖、マンニト、リン酸水素カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、結晶セルロース、スターチ、デキストリン、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸樹脂、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボワックス、脂肪酸、脂肪酸エステル、植物油など、あるいはそれらの二種以上の混合物を用いられ、薬物支持体としては、薬物を容易に吸着する高分子フィルムあるいは吸着状支持体を用いられる。また、薬物としては、口腔内疾患治療剤あるいは全身疾患治療用医薬品、たとえばベンゾジアゼピン系薬剤、精神神経剤、抗潰瘍剤、鎮け剤、抗ヒスタミ

本発明の除毒性口腔内用製剤の薬物放出制御層に用いられる高分子としては、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー(オイドラキットRS®)、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー(オイドラキットC®)、2-メチル-5-ビニルピリジン-2-メチルアクリル酸メタアクリル酸コポリマー等のアクリル系コポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース誘導体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、酢酸ビニル樹脂、セラック、ゼラチン等が挙げられ、広範囲の合成高分子および天然高分子の使用が可能である。これらの高分子にポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、グリセリン、1,3-ブタンジオール等の多価アルコール、グリセリン脂肪酸エステル、トリアセチン、クエン酸エステル等の可塑剤を加え、適宜な柔軟性と好ましい溶出パターンを有するフィルムを作ることができ

ン剤、強心剤、不整脈剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、強弱酸剤、カルシウム拮抗剤、ホルモン剤、ビタミン剤、緩痛剤、抗痙攣剤、抗生物質、化学療法剤などが用いられる。これらの薬物の中でも、特に、薬理効果発現のためには血中内薬物濃度が長時間維持されなければならない薬物あるいは消化管内に直接長時間働きかける方が有効な薬物が、より好ましく配合される。

本発明製剤の薬物移行防止層には、エチルセルロース、酢酸セルロース等のセルロース誘導体、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー(オイドラキットC®)等のアクリル系コポリマーおよびその他の合成高分子が用いられる。

本発明製剤の粘着剤には、1種またはそれ以上の水溶性高分子に可塑剤および非水溶性あるいは難溶性物質を加えたものを用い、通常フィルム状に成形される。これは唾液で徐々に溶解またはゲル化することにより粘着性を示す。

既述のように、本発明の徐放性口腔内用製剤は第1図に示したような多層構造を有する。すなわち、粘着層(iv)上に、薬物貯蔵層(ii)を設け、所望により、その粘着層(iv)と薬物貯蔵層(ii)の間に薬物移行防止層(iii)を設け、その上から全体を覆うように薬物放出制御層(i)を設ける。その製剤の厚さは薄いものの方が好ましく、一方その形状は円形、楕円形、正方形、長方形、その他特定の口腔粘着部位に適した形状であればいずれでもよい。たとえば、歯肉貼付の場合、幅径3~10mm、長さ5~30mmの範囲の楕円形が好ましく、幅径5~8mm、長さ5~20mmの範囲のものがより好ましい。その他の口腔粘膜に貼付の場合には、幅径3~20mmの範囲の円形が好ましく、幅径5~10mmの範囲のものがより好ましい。

本発明製剤の調製には、前述の各層用成分を各々適量希釈液に溶解して所望の形状に成形する。例えば、各層成分を希釈液に溶解して溶液を蒸発させてフィルム状の各層を得る。このようにして得た各層を順に重ね合わせ、密着させたのち乾燥する。

(6)特に本製剤は貼付剤であるため、長時間、口腔内に保持することができる上に舌下錠、パッカール錠に比し異物感が小さい。

(7)誤飲の可能性も小さく、幼児にも、また睡眠時にも安心して使用することができる。

(8)さらに、本発明のシステムは、消化管からの吸収及び消化管への直接的な作用も目標にしており、(1)~(7)にあげた効果以上のものが期待でき、応用範囲も広い。

(9)薬物貯蔵層と薬物放出制御層の構成物質並びに厚さ、大きさ等を定めることにより、目的とする薬効に適した薬物の放出速度と放出の持続性を得ることができる。

以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

#### 実施例1

##### A. 薬物放出制御層の調製

成分	量
オイドラキット(RS-100) <sup>①</sup>	5.0g
ポリエチレングリコール100	0.8g

このようにして得られた製剤を所望の形状にカットする。本発明製剤の製造に用いる希釈液としては、各成分を溶解することが可能であり、かつ各成分に対して非活性なものであればいずれの希釈液でもよいが、水、メタノール、エタノール、アセトンなどが好ましく、これらを2種以上混合して用いてもよい。

本発明の徐放性口腔内用製剤は、従来公知の口腔内用製剤に比べ以下に挙げた利点を有する。

(1)長時間にわたって一定の放出速度で薬物が放出されるので、薬物を調整に投与する煩雑さを減少させることができる。

(2)長時間にわたり一定薬物濃度を維持できるため、投与量の減量が可能であり、それに伴う副作用の軽減、持続投与による薬効の向上を図ることができる。

(3)吸収率が低い薬物および肝臓での代謝を受けやすい薬物を選択することができる。

(4)生物学的利用率が高い。

(5)皮下、筋肉注射のような苦痛を作らない。

エタノール 12.0g  
オイドラキット(RS-100)<sup>①</sup> 8.0gにエタノール12.0gを加え溶解する。さらにポリエチレングリコール400(0.8g)を加え、振拌して均一にした後脱気する。

##### B. 薬物貯蔵層の調製

成分	量
オイドラキット(RL-PM) <sup>②</sup>	7.5g
ポリエチレングリコール1500	3.0g
ブラスグランジンE:	0.025g
エタノール	12.0g
オイドラキット(RL-PM) <sup>②</sup> 7.5gにエタノール12.0gを加えて溶解し、さらにポリエチレングリコール1500(3.0g)を加える。次にブラスグランジンE:0.025gを加え、振拌して均一に溶解した後脱気する。	

##### C. 薬物移行防止層の調製

成分	量
エチルセルロース	15.0g
ヒメシ油	5.0g

## 特開昭63-60924(4)

エタノール 100.9g  
 エチルセルロース 5.0g とヒマン油 8.0g に  
 エタノール 100.9g を加えて溶解し、混作して均  
 一にした後脱気する。

## D. 粘着剤の調製

成 分	量
エチルセルロース	1.0g
ポリアクリル酸	5.0g
酸化チタン	0.4g
グリセリン脂肪酸エステル	1.0g
エタノール	60.0g

エチルセルロース 1.0g、ポリアクリル酸 5.0g、酸化チタン 0.4g、グリセリン脂肪酸エステル 1.0g にエタノール 60.0g を加え、混作して均一にした後脱気する。

## E. 塗布性塗料の製造

塗料放出制御剤、塗料貯蔵剤、塗料移行防止剤および粘着剤の各剤を順々に調製し、35℃の乾燥機に入れる。空気がわきになった後、各剤を順番に重ね、よく密着させ、さらによく乾燥する。乾

燥後、所望の大きさに裁断し、側面をフーティン  
 グして厚さ 0.8mm の 4 層フィルムを得る。

## 実施例 2

前記実施例 1 と同様にして、下記成分からなる  
 膜を用いて 4 層フィルムからなる製剤を調製する。

## 塗料放出制御剤:

成 分	量
オイドラキット(RS-100)®	3.0g
ポリエチレングリコール 400	0.8g
アセトン	12.0g

## 塗料貯蔵剤:

成 分	量
酢酸セルロース	4.0g
トリアセトン	2.0g
マイトマイニンC	0.1g
アセトン	17.0g

## 塗料移行防止剤:

成 分	量
酢酸フタル酸セルロース	8.0g
トリアセトン	3.0g
アセトン	17.0g

## 粘着剤:

成 分	量
オイドラキット(RL-100)	0.2g
ポリアクリル酸	12.0g
ポリエチレングリコール 400	2.0g
エタノール	85.8g

フタル酸ジエチル	2.0g
エタノール	10.0g

## 塗料貯蔵剤:

成 分	量
結晶セルロース	5.0g
ステアリン酸マグネシウム	0.1g
塩酸ブタノール	0.5g

## 塗料移行防止剤:

成 分	量
酢酸ビニル樹脂	10.0g
メタノール	10.0g

## 実施例 3.

前記実施例 1 と同様にして、下記成分からなる  
 膜を用いて 4 層フィルムからなる製剤を調製する。

## 塗料放出制御剤:

成 分	量
酢酸フタル酸セルロース	5.0g

## 粘着剤:

成 分	量
酢酸ビニル樹脂	3.0g
ポリアクリル酸	5.0g
ポリエチレングリコール 400	4.0g
エタノール	30.0g

特開昭63-60924(B)

実施例4

前記実施例1と同様にして、下記成分からなる薬を用いて3層フィルムからなる製剤を調製する。

薬物放出制御層:

成 分	量
ポリビニルアルコール	5.0g
1,3-ブタンジオール	1.5g
水	15.0ml

薬物貯蔵層:

成 分	量
ポリビニルアルコール	5.0g
ポリエチレングリコール	2.0g
塩化ナトリウム	0.089g
水	20ml

粘着層:

成 分	量
エチルセルロース	0.2g

薬物移行防止層:

成 分	量
エチルセルロース	7.5g
ヒマシ油	1.5g
エタノール	41.0ml

粘着層:

成 分	量
酢酸ビニル樹脂	5.0g
ポリビニルピロリドン	2.0g
エタノール	15.0ml

実施例1

実施例1で製造した4層フィルム製剤および薬物放出制御層を有さない同一製剤(比較対照製剤)について溶出試験を行ない、薬物の放出速度および放出持続性を比較した。試験方法は17110回転バスケット法に準拠し、媒体100mlを用いて回転数25r.p.m.、温度37℃で行なった。得られた結果を第2図に示す。第2図は、試験開始後

ポリアクリル酸	5.0g
ヒマシ油	0.5g
エタノール	60.0ml

実施例5

前記実施例1と同様にして、下記成分からなる薬を用いて4層フィルムからなる製剤を調製する。

薬物放出制御層:

成 分	量
酢酸ビニル樹脂	10.0g
ポリエチレングリコール400	2.0g
メタノール	15.0ml

薬物貯蔵層:

成 分	量
ヒドロキシプロピルセルコース	5.0g
ポリエチレングリコール400	0.5g
酢酸イソソルビド	1.84g
エタノール	20.0ml

の時間を2時間毎に区切り、各時間内に溶出した薬物(プロスタグランジンE<sub>2</sub>)の量を、製剤に含まれる全薬物量に対する放出率として、試験開始後時間に対してプロットしたグラフである。

実施例2

溶出試験(in vitro)と実体試験した場合(in vivo)との相関性を調べるため、粘着層付試験を行なった。実施例1で製造した4層フィルム製剤をヒトに6時間粘付し、薬物の残存率を調べた結果、約70%の残存が確認された。

実施例3

実施例1で製造した4層フィルム製剤をラットに適用し、インドメタシン投与に対する持続性の有効性を調べた。その結果、プロスタグランジンE<sub>2</sub>を単回投与した場合との間に有意差が認められた。

4.図面の簡単な説明

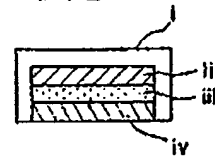
第1図は本発明製剤の多層構造を示す模式図であり、第2図は、本発明製剤(実施例1)と比較対照製剤について溶出試験を行なった結果を示すグ

ラフである。

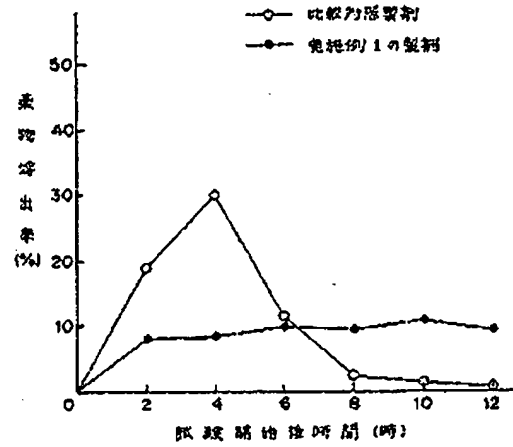
i:藥物放出制御層、ii:藥物貯蔵層、iii:藥物移行防止層、iv:粘着層。

特許出願人 帝國製薬株式会社  
代理人 弁護士 青山 保 外1名

第1図



第2図



BEST AVAILABLE COPY